

Gyermeckori agytumорок

Dr. Schuler Dezső

SOTE II. sz. Gyermecklinika

A gyermeckori malignus tumorok az 1–14 éves korban a halált okozó betegségek közül az első helyen áll annak ellenére, hogy gyógyíthatóságuk az utóbbi évtizedekben nagy mértékben javult. Az összes gyermeckori malignitást együttvéve az öt éves túlélés 1999-ben 72,5% volt. A malignus betegségek közül a leukaemiák és a központi idegrendszer daganatai a leggyakoribbak. Relatív frequentációjuk hazánkban gyakorlatilag egyforma, ami sajnos nemzetközileg kiemelkedő előfordulást jelent. 1998-ban a relatív frequentia 28%, a leukaemiáké 28% volt. Gyakorisága az egyes országokban eltérő; 1,0–5,0/100.000 között van Németországban 1998-ban 0–14 éves korban 2,5/100.000 volt az incidencia, míg Svédországban alig magasabb 2,86/100.000-nél, Magyarországon 0–14 éves korban 5,2/100.000, s enyhe emelkedést mutat. Az incidencia emelkedését az Egyesült Államokban, s Svédországban is megfigyelték; Hjalmar és munkatársai (1999) szerint Svédországban 1973–92 között évi 2,6%-kal emelkedett. Nyitott kérdés, hogy mi az emelkedő incidencia oka: a jobb diagnosztika (pld. MRI-vizsgálatok bevezetése) következtében gyakoribb felismerés vagy a pontosabb regisztráció okozza-e vagy valóban gyakoribb előfordulásról van szó. A hazánkban a külföldön észleltnél magasabb incidenciát az előbbieket nem magyarázhatják, s a háttérben genetikai vagy környezeti tényezők sejtethők. Familiáris előfordulása igen ritka.

Az agytumорок gyakoriságukon kívül a *magas halálozás* miatt is kiemelkedő fontosságúak. A gyógyíthatóságnak leukaemiákban észlelt drámai javulása az agytumорок-nál nem volt megfigyelhető. Leukaemiában 1952–55-ben 12 hónap volt az 50%-os túlélés, mely ma nem is mérhető, mert a betegek 81%-a még 5 év múlva is él, ill. meggyógyul. Medulloblastomában ezzel szemben 1970-ben műtét és besugárzás után 44% volt a 10 éves túlélés, s még 1990-ben is a műtét, sugár- és kemothepia alkalmazása ellenére csak 70%-os az 5 éves túlélés. Az agytumорок-nál tehát csak apró lépések történtek a javulás irányába, s csak az elkövetkező években remélhető a terápiás eredmények lényeges változása.

A gyermeckorban gyakoribb *daganatok* a medulloblastokból származó medulloblastoma, oligodendroglioma, a primitív spongioblastból kiinduló glioblastoma, astrocytoma, az ependymalis spongioblastból eredő ependymoblastoma, ependymoma. Ritkák a corpus pineale tumorai (pineablastoma, pinealoma), s a plexus chorioideus papillómája. Gyermeckorban – a felnőtt kórral szemben – gyakoribbak a hátsó scala tumorai, s ezek közül is leginkább az astrocytomák és medulloblastomák.

Az agytumорок klasszikus *tünetei* közül gyakori panasz a fejfájás, mely csecsemőknél nyugtalanság formájában jelentkezik, s a hányás. Ennek ellenére csak ritkán áll ezeknek a tüneteknek a hátterében agytumor. Így, ha egyéb tünetek nincsenek, rendszerint csak későn derül ki az agydaganat. Járászavar, ataxia, agyidegbénulások (diplopia), focalis görcsök az egyéb okok kizárása után gyorsan vezetnek a helyes diagnózishoz. Aluszékonyág vagy nyugtalanság, endokrin-, ill. diencephalicus tünetek, csecsemőknél a fejkörfogat gyors növekedése ritkábban fordulnak elő.

Agytumорок-nál a leghatékonyabb thepia a sebészeti eltávolítás, majd a radioterapia.

A kemoterápia szerepe csak a legutóbbi évtizedekben vált adjuváns tényezővé és indikációját, hatását illetően ma is sok az ellentmondás. A *kemoterápia* hatásosságát

agytumороkban nehezíti (1.). A histológia (heterogenitása). (2.) vérliquor barriere megnehezíti a nagyobb molekulájú és nem lipophil cytostaticumok bejutását az agyszövetbe. (3.) intratechalis gyógyszerbeadás esetén a subarachnoidealis térből lassú a cytostaticumok bejutása az agyszövetbe, és az agykamrákba is csak mintegy 10%-uk jut el (4a.). Nagy számú közlés eredményei ellentmondóak, alacsony és nem kellőképpen homogén betegcsoportokra vonatkoznak, alig vannak randomizált vizsgálatok.

A kemoterápia intenzitását a prognosztikai faktorok szabják meg. Ezek a tumor-sejtek pleomorphismusa, anaplasia vagy necrosis, a mitoticus index, chromosoma aberatiók jelenléte, ill. típusa (pl. oligodendrogliomában az 1p- és 19q- jó prognosztikai jel), molekuláris genetikai eltérések (n-myc amplificatio, 17. chrom LOH rossz prognosztikai jel), a TM osztályozás (tumor nagyság, intracranialis metastasisok, a beteg életkora (pl. medulloblastoma rosszabb prognosisa 5 év alatt) és a legfontosabb a daganat resectabilitása.

Jelen előadás keretében csak néhány, a gyakorlat szempontjából lényegesebb, agydaganat: az astrocytomának és meduloblastomának/PNET-nek (primitív neuroektodermális tumor) tárgyalására térek ki.

Astrocytomában különösen egy éves kor alatt relative kedvező a prognózis, s alacsony malignitású histológia esetén a tumor eltávolítása után sem a kemoterápia, sem a radioterápia hatása nem bizonyított.

A részleges eltávolítást követő progressio vagy recidíva esetén a radio- és kemoterápia indokolt. A leginkább ígéretes a Carboplatin és Vincristin négy hétig való adása 2 hetes szünetekkel, 12 alkalommal. Packer (1997) ily módon 78 beteg 30 hónapos megfigyelése során 56%-ban ért el komplett vagy partialis remissiót, s csupán 32%-ban volt további progressio. Az igen differenciálatlan sejtekből áll glioblastoma multiforme esetében, az intenzív kemothéripiát követő autotransplantációval 30%-ban lehetett 3 évnél hosszabb remissiót elérni.

A kemoterápia hatásossága legjobban medulloblastomában bizonyított. Természetesen itt is leglényegesebb a tumor lehetőség szerinti totalis ablatiója. Amennyiben a tumor nagysága miatt teljes eltávolítás eleve nem valószínű, a stereotacticus biopsziát követő preoperatív kemothéripia, megkönnyítheti az ablatiót.

A műtét után radio- és kemoterápia szükséges, de 3 éves kor alatt radioterápia adása nem ajánlott. Így műtét után 3 éves korig csak kemoterápia adható. A postoperatív kemoterápiáról beszámoló közlemények a legkedvezőbb eredményekről cisplatin, nitrosourea (CCNU), vincristin vagy cisplatin, cyclophosphamid és vincristin adása kapcsán számoltak be.

1998. januárjában a magyar tumor-leukémia hálózat a központjai új therapiás eljárást dolgoztak ki. Ennek lényege az volt, hogy hét olyan két-két szerből álló therapiás blockot állítottak össze, melyben azok a szerek szerepeltek, melyek monotherapiában is hatásosnak bizonyultak. Az egyes blockokat háromhetenként egymás után adva azonos kombináció csak háromszor, s mindig 19 hetes időközzel ismétlődik. Ezzel az azonos kombinációk közötti hosszú távolsággal a gyógyszerresistencia kialakulásának lehetőségét igyekeztünk csökkenteni. 2000. márciusáig 33 beteget kezeltünk és követtünk, akik közül 3 beteg e therapiát recidívában kezdte.

Komplett és parciális remissiót 88%-ban értünk el, 3% volt a változatlan állapot, 9%-ban észleltünk progressiót. Az eredményeket a tumor eltávolításának mértéke nagy fokban befolyásolta: subtotalis resectio esetén történt műtét, öt esetből csak kettőben lehetett partialis remissiót és egy eseten változatlan állapotot elérni. Természetesen a kö-

vetési idő túlságosan rövid következtetések levonására, de egyelőre az eredmények biztatóak.

Recidiváló medulloblastomában csupán ismételt műtéttől és a műtét utáni intenzív kemoterapiát követő összejt transplantációtól várható eredmény (Gururam et al. 1998., Grovas AC. Et al. 1999.). A kis esetszám miatt a gyógyulás lehetősége, ill. a remissio hossza nem ítélt meg reálisan.

Sajnos az agytumor gyógyulása után gyakoriak a *mellékhatások*: csökkenhet az emlékezet, a figyelem, az információk feldolgozási sebessége, a motoros koordináció. Apathia, motivációhiány, látás-, hallás csökkenése fordulhat elő (Meyers et al. 1998. Jenkin D. et al. 1998.). Az endokrin mellékhatások közül a növekedési hormon termelésének és a pajzsmirigy funkciójának csökkenése érdemel említést (Finlay JL. és Goius SC. 1987). Különösen az intelligencia quotiensnek a gyógyulást követő évek során fokozódó elmaradása aggasztó (Palmer SL. 2001.).

A radiotherapia az akut mellékhatások mellett (fejfásás, hányás) négy hónappal vagy évekkal később megjelenő eltéréseket okozhat, melyet sokszor nehéz a tumor recidívától elkülöníteni.

Befejezésül a jövő kilátásairól, a folyamatban lévő kutatásokról kell néhány szót szólni. Glioblastomában, recidiváló „high grade” astrocytomában az eddigi vizsgálatok hatékonynak találtak egy új, alkyláló szert, a temozolomidot (Temodal), de a klinikai vizsgálatok még folynak.

Első fázisú vizsgálat stádiumában van a Paclitaxel, melyet radosensitizálónként alkalmaznak „high grade” gliómában.

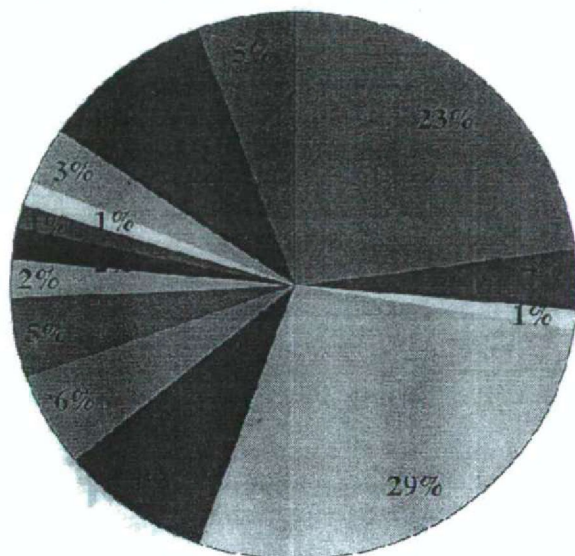
Ismeretes, hogy a medulloblastoma kiemeltedően magas számban tartalmaz octreoid (somatostatin) receptorokat. In vivo kimutatása értékes lehet a residualis tumor és a recidíva kimutatásában (Muller HL. Et al. 1998). További kérdés, hogy a somatostatin szerepet kaphat-e a medulloblastoma terapiájában.

Igazi megoldást azonban a tumorképződés mechanizmusának megismerésén alapuló therapia jelenthet.

Összefoglalóan megállapítható, hogy:

1. A gyermekkori agytumorkok hazánkban nemzetközileg is kiemelkedő gyakorisággal fordulnak elő.
2. Az agytumorkok terapiájában a műtét és radiotherapia mellett a kemoterapiának csak másodrendű szerepe van, de medulloblastomában növeli a gyógyulás lehetőségét, ill. hosszabb túlélést biztosít. 3 éves kor alatt radiotherapia nem végezhető.
3. Astrocytomában csak anaplasia, partialis resectio, ill. progressio esetén indokolt a kemoterapia.
4. Agytumorkok gyógyulása esetén nagy valószínűséggel lehet enyhébb vagy súlyosabb mellékhatásokra számítani. A radiotherapia mellékhatásai néha diagnosztikai nehézséget jelenthetnek a recidíva vonatkozásában.

A gyermekkori malignitások %-os megoszlása



Magyarországi összincidencia
(1998-as adat): 15,7/100.000
Németországi összincidencia
(1997-es adat): 10,0/100 000

5% HL
4% Wilm tumor
6% NHL
3% egyéb tumorok
1% retinoblastoma
1% májtumor
2% csírasejtes tumorok
2% histiocytosis X
5% csonttumorok
6% lágyrész sarcoma
9% neuroblastoma
ALL 23%
AMI 4%
CML 1%
CNS tumorok (becsült) 29%
OS. 72,5%

Az Országos Gyermektumor regiszter 10 éve, 1988-97; 10-14 éves korosztály

Gyermekkori incidencia:

1,0-5,0/100.000

Németország (1998): 2,5/100.000

gyermek

(Svédország: 2,86/100.000, ~50% fossa post.

1973-92 ↑ 2,6%/év-kal ↑ Hjalmarsson et al. Cancer 85,2077,1999)

Magyarország (1988):

4,5/100.000

93=29% (leuk. 28%)

Emelkedő incidencia okai:

Genetikai?

Környezeti?

Regisztráció elégtelensége?

Jobb dg.-a?

(USA 1973-74 agytu. incid.

35%-kal. MRI alkalm.)

Agytumorra hajlamosító tényezők:

retinobl., neurofibromat., Li.Fraumeni s.,
ataxia teleang., sclerosis tuberosa,
Hippel-Lindau s.,
immundef. (EBV inf. CNS lymphoma)
trauma → meningeoma

besug. → mening. v. glioma v. hypoph.

Adenoma

↓

305 beteg: 8-15 év után 16×kock.

Igen ritkán famil. (Mb.: Moschowi és

mtársai. 1989.)

Gyermekkori ALL túlélés

(tüneti) 1927-1952

(steroid + antimet.) 1952-1955

(BFM) 1986-1990

3,5 hó

12 hó

5 év

50%-os túlélés

50%-os túlélés

81%-os túlélés

Gyermekekori medulloblastoma túlélés

(opus + RT)	1970	10 év	44%
(opus + RT + CT)	1990	5 év	70%

Agytumor tünetei: Fejfájás (nyugtalanlás), hányás, járászavar, látászavar (diplopia), fejkörfogat növekedés, görcsök (focalis). Aluszékonyság vagy nyugtalanlás, endocrin-, dienceph. tünetek. Reflex eltérések (gv.tu.).

Gyermekekori solid tumorok terápiája: **kemoterápia**, sebészi terápia, radioterápia.

Gyermekekori agytumorok terápiája: **sebészi terápia**, radioterápia, kemoterápia → mikor?, hogyan?

Hatásos kemothéripiát nehezíti: Heterogen felépítés, kevesebb oszlási fázisban lévő sejt, vér-liquor barrier

i.th.: lassú subarachnoidealis eloszlás (~10% jut a kamrákba)

kisfokú penetr.

barrier megnyitásnál ↑ ér permeabil.: bradykinin, peptidek, stb.)

? lypophil vegyületekhez kötött polaris agensek?

gyógyszerresist. (jobb effectus ha ↓ P-glycoprotein ←MDR gen), gyógyszer bevitel:

módja, cc., tartama, RT-hoz időzítése, kevés értékelhető adat

„grading:”

sejt pleomorph.

mitot. index

anaplasia, necrosis

chrom. aberr.: oligodendroglioma: 1p-, 19q-, (izoláltan, egyéb chrom. aberr. nélkül) →

100% ther. válasz

mol. gen. vizsg.: supratentorialis PNET: n-myc amplific.

(~25%) ther. resist.; 17. chrom. LOH (~50%) → metastasisok

astrocyt.: Fas-gen expr. és mut.: 11% (gr. II.) – 50% (gr. III.) – 100% gr. IV.

MB.: Erb-2 rec. ↑ expr. (Neuregulin 1β ligand)

resectabil

↓

T (N) M: (MB. Chang); loc.

életkor (MB. <5 év)

Progressiv I. grade és h.g. astrocytoma chemoterapiája Carbopl.

(175 mg/m²/hét x 4-2 hét szünet

-u.a. 4x + VCR (1,5 mg/m²/hét x 10)

Ha van hatása, utána 3 hetes szünetekkel x12 (78 beteg; obs.: 30 hó; 68% PFD (44/78

CR+ PR) (Packer 1997) [39% ha > 3 éves]

Thiotepa, VP16 BCNU ABMT (gliobl. multi. recid.) >3 év remissio 30%-ban (Finlay 1996)

Conclusio

compl. resectio obs.

incomplett res. <5 éves: CT (RT); 5 éves és progr. RT+CT

Anapl. Oligodendroglioma Procarb., VCR, Lomustin (CCNU) PFD 6 ½ év (Kim 1996)

Medullobl., supratent. PNET [Praep. CT/VEP; 1993/1995]

Jelenleg leginkább: I. Cisplatin + CCNU + VCR v. CP + cisplatin + VCR

II. HIT

- I. op. RT 48 hét CT: $8 \times \text{VCR} + \text{Cispl.} + \text{CCNU}$ 86% 3 éves-, 79% 5 éves túlélés SR betegek!! (Packer et al. 1999.)
op. RT (50-55 Gy) 16 hét CT: $4 \times (\text{HD-CP} = 2 \times 2\text{g} + 75 \text{ mg Cispl.} + 2 \times \text{VCR PBsc-s, G-CSF}) = \text{HR}74\%, \text{SR}94\%$ 2 éves túlélés betegek 72%-a opus után Mo (D. Strother et al. 2001.)
op. CT (1x) RT $6 \times \text{CT}$:
Procarb. + 6-TG + DBD + CCNU + VCR
55% 3 éves-, 35% 5 éves PFD
HR betegek

(Prados et al. 25, 174, 1996)

Medullobl., supratent. PNET (folytatás):

- II. HIT (89/91) prot.:
MTX (5 g/m^2) 1. nap
Ifosfamid (3 g/m^2) 1-3. nap
C-arab. (400 mg/m^2) 1-3. nap
Vp-16 (150 mg/m^2) 4-6. nap
Procarbazin (100 mg/m^2) 1-14. nap $\times 5$
55% 5 éves EFS

(Calaminus G. és mtsai. Neuroped. 29, 102, 1998.)

Postoperatív hetek

- 1.-2. hét: Oradexon (szükség szerint)
2.-3. hét: 100 mg procarbazin p.o./nap + vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{hét}$
4. hét: HDMTX (5 g/m^2)
6.-9. hét: radiotherapy
11. hét: A1 blokk
14. hét: B1 blokk
15. hét: A2 blokk
20. hét: B2 blokk
24. hét: C blokk
30. hét: A1 blokk
33. hét: B1 blokk
36. hét: A2 blokk
39. hét: B2 blokk
43. hét: C blokk
49. hét: A1 blokk
52. hét: B1 blokk
56.-58. hét: D blokk

A1 blokk:

1. nap: vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2$ (max. $2,0 \text{ mg/m}^2$)
1. nap: cyclophosphamid $1,0 \text{ g/m}^2$ 1 óra alatt
2. nap: cyclophosphamid $1,0 \text{ g/m}^2$ 1 óra alatt
(supp.: 3 l/m^2 infus./24 óra, Furosemid, Mesna 400 mg/m^2)

A2 blokk:

1. nap: vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2$
Ifosfamid 1500 mg/m^2
1. nap: Ifosfamid 1500 mg/m^2

B1 blokk:

1. nap: ciszplatín 90 mg 5 óra alatt
1. és 2. nap: etoposid 100 mg/m^2 1 óra alátat

B2 blokk:

1. nap: carboplatin 400 mg/m^2 1 óra alatt
1. és 2. nap: etoposid 100 mg/m^2 1 óra alátat

C blokk:

1. nap: vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2$
1. és 2. nap: BCNU (Bicnu) 70 mg/m^2 2 óra alatt

D blokk:

1. és 7. nap: vincristin $1,5 \text{ mg/m}^2$
- 1-14. nap: 100 mg/m^2 procarbazin p.o.

1998 január 1-től 2000 márciusáig kezelték száma: 34, értékelhető 33
[e terápiát recidívában kezdte: 33-ból 3: 2 CR 1PD]

Kimenetel:

CR=70%

PR=18%

88% CR + PR

SD=3%

PD=9%

Recurr. malign. agyú. – ABMT

seb. + CT → min. redid. Bet.



myelobl.: thiotepa + etop. ±carboplat. ±BCNU



72 óra múlva: ABMT

dg.: PNET/medullobl., gliobl. multif., amaplast. astrocyt.

20 betegből 10 tumormentes (37,9 hónap múlva)

(Gururangan S. et al. J. Clin. Oncol. 16,2486, 1998)

csak CT-vel (MOPP): 14/19 SD átlag 6 hónapig

(van Eys J. et al. J. Pediatr. 113, 601, 1998)

Agytumor + terápia. mellékhatásai

emlékezet ↓

figyelem ↓

információk feldolg. sebessége ↓

motoros coord. ↓

apathia

motivációhiány (ritkán dementia)

epilepsia

endocrin eltérések (↓ növekedés, thy. ↓ funkció)

2. tumorok

(Finlay JL. 1998, Goins SC. 1987)

Ther.: rehab., dopaminerg-noradrenerg agonisák

(Meyers et al. 1998)